

EUROPEAN PATENT OFFICE

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 2000159656
PUBLICATION DATE : 13-06-00

APPLICATION DATE : 01-12-98
APPLICATION NUMBER : 10356974

APPLICANT : TAIYO KAGAKU CO LTD;

INVENTOR : NANBU HIRONOBU;

INT.CL. : A61K 7/48 A61K 7/00 A61P 17/00 A61P 43/00 A61K 31/375

TITLE : AGENT FOR PROMOTING SYNTHESIS OF COLLAGEN

ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To prepare an agent for promoting the synthesis of collagen, having collagen synthesis-accelerating effect excellent in stability and capable of providing cosmetics excellent in wrinkle-improving effect by including a specific ascorbic acid (derivative), a nonionic surfactant and neutral fat.

SOLUTION: This agent for promoting the synthesis of collagen is prepared by including (A) 1-70 wt.% L-ascorbic acid or its derivative (e.g. L-ascorbyl-2- phosphate) each in a state of ultra fine particles having $\leq 3 \mu\text{m}$ (preferably $\leq 1 \mu\text{m}$, more preferably $\leq 0.5 \mu\text{m}$) average particle diameter preferably subjected to physical crushing, (B) a nonionic surfactant (e.g. polyglycerin-condensed ricinolein) preferably having ≤ 4 HLB in a 1-100 wt.% bases on the quantity of the ingredient C and (C) a neutral fat (e.g. a triglyceride of a fatty acid having a medium-sized chain) preferably having $\leq 45^\circ\text{C}$ melting point (more preferably having a melting point lower than room temperature) in a W/O form where the ingredient A is dispersed in the ingredients B and C.

COPYRIGHT: (C)2000,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-159656

(P2000-159656A)

(43) 公開日 平成12年6月13日 (2000.6.13)

(51) Int.Cl.⁷

識別記号

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K 7/48
7/00

A 6 1 K 7/48
7/00

4 C 0 8 3
4 C 0 8 6

H
C
U
W

審査請求 未請求 請求項の数 5 F I (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平10-356974

(22) 出願日

平成10年12月1日 (1998.12.1)

(71) 出願人 000204181

太陽化学株式会社

三重県四日市市赤堀新町9番5号

(72) 発明者 山口 裕章

三重県四日市市赤堀新町9番5号 太陽化学株式会社内

(72) 発明者 二宮 学

三重県四日市市赤堀新町9番5号 太陽化学株式会社内

(72) 発明者 南部 宏暢

三重県四日市市赤堀新町9番5号 太陽化学株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 コラーゲン合成促進剤

(57) 【要約】

【課題】 L-アスコルビン酸及びその誘導体を含有する極めて安定なコラーゲン合成促進剤を提供する。

【解決手段】 L-アスコルビン酸及びその誘導体からなる群より選ばれる少なくとも1種、非イオン界面活性剤及び中性脂質を含有させることで上記課題を解決する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 L-アスコルビン酸及びその誘導体からなる群より選ばれる少なくとも1種、非イオン界面活性剤及び中性脂質を含有することを特徴とするコラーゲン合成促進剤。

【請求項2】 L-アスコルビン酸及びその誘導体からなる群より選ばれる少なくとも1種が平均粒径 $3\mu\text{m}$ 以下の固体である事を特徴とする請求項1記載のコラーゲン合成促進剤。

【請求項3】 非イオン界面活性剤がHLB4以下である事を特徴とする請求項1又は2記載のコラーゲン合成促進剤。

【請求項4】 中性脂質の融点が 45°C 以下である事を特徴とする請求項1～3何れか1項に記載のコラーゲン合成促進剤。

【請求項5】 請求項1～4何れか1項に記載のコラーゲン合成促進剤を含有することを特徴とする皮膚化粧料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、L-アスコルビン酸及びその誘導体からなる群より選ばれる少なくとも1種（以下L-アスコルビン酸類と称す）を生理活性成分として含有するコラーゲン合成促進剤及びそれを含有することを特徴とする皮膚化粧料（医薬部外品たる薬用化粧品を含む。以下同じ。）に関するものである。

【0002】

【従来の技術】L-アスコルビン酸類は特異な生理作用により医薬品や化粧品、食品の栄養強化、又は酸化防止剤として広範な用途に供されている。特に、L-アスコルビン酸類が有する表皮メラノサイトのメラニン生成抑制効果や紫外線による炎症抑制効果、真皮線維芽細胞のコラーゲン生成促進効果を利用し、肌のしみやそばかす等の予防、治療を目的とする美白化粧料やしわの予防や皮膚保湿を目的とする老化防止化粧料に汎用されている。しかしながら、L-アスコルビン酸類は、L-アスコルビン酸に代表される様に酸化、熱、光に対して不安定であるという欠点を有する。

【0003】L-アスコルビン酸の安定化法としては、脂肪酸とのエステル化（特公昭55-45546等）やリン酸エステル化及び錯塩化（特開平7-53581等）といったL-アスコルビン酸分子の一部の官能基を適当な置換基で置き換える方法、またはアミノ酸や有機酸を安定化剤として併用する方法（特公昭57-48050）等が提案されている。しかしながら、上述のL-アスコルビン酸及びその誘導体の、保存安定性は未だ不十分であったり、加熱殺菌などに耐えられないため、皮膚に塗布した場合十分な効果が得られず、コラーゲン合成促進効果が十分に認められないことが多かった。更に、これらの誘導体はL-アスコルビン酸の薬理効果の

低下を招くと共に、副作用の発現などの問題点を有する。

【0004】アミノ酸や有機酸を安定化剤として併用する場合においては、L-アスコルビン酸自体の酸化状態やpH条件によってアンモニア等が発生し、臭いにおいて使用上好ましくない影響を及ぼす等の問題がある。

【0005】その他、L-アスコルビン酸及びその塩類単体を、融点 $50\sim 80^{\circ}\text{C}$ の油脂と乳化剤との混合物に混合して被覆する方法（特公昭57-48050）やL-アスコルビン酸及びその塩類の水溶液を親油性のソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル及びポリグリセリン縮合リシノレイン酸エステル等を添加した油脂中に乳化させて油中水滴型（W/O）乳化油脂組成物とする方法（特公昭63-96727、特開平6-343400等）等が提案されている。

【0006】しかしながら、前者では、L-アスコルビン酸類の結晶表面を高融点の固体油脂で被覆してW/O分散型の固体/固体界面を形成させる方法であり、L-アスコルビン酸類の安定性には優れるものの、使用するL-アスコルビン酸結晶が数十 μm 以上の粗大結晶であり、高融点の固体油脂で被覆された $0.2\sim 2\text{mm}$ 程度の粒状形態を為すためにその応用範囲が限定され、特に液状製品への応用は極めて難しくなる。

【0007】後者においては、内部水相が $0.2\sim 5\mu\text{m}$ 程度のW/O乳化組成物が得られ、応用範囲は広がるもののL-アスコルビン酸類が水溶液状態であるために乳化界面の物理的強度が弱く、殺菌等の加熱工程を経ると分解等が生じ易くなり、且つW/O乳化型の液体/液体界面であることから攪拌やポンプ輸送等の物理的応力に晒されると乳化状態が転相破壊し易い欠点がある。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、L-アスコルビン酸及びその誘導体を長期間安定に保つことにより、極めて安定性に優れたコラーゲン合成促進効果を有するコラーゲン合成促進剤を提供する事にある。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前記の課題を解決するために鋭意検討を行った結果、L-アスコルビン酸類、非イオン界面活性剤及び中性脂質を含有するコラーゲン合成促進剤が、極めて安定性に優れたコラーゲン合成促進効果を有する事、及び本発明コラーゲン合成促進剤を配合した皮膚化粧料が優れたシワ改善効果を有することを見出し、本発明を完成するに至った。即ち本発明は、物理的破壊によって平均粒径 $3\mu\text{m}$ 以下の超微粒子化したL-アスコルビン酸類をHLBが4以下の非イオン界面活性剤及び融点が 45°C 以下の中性脂質中にW/O分散させたコラーゲン合成促進剤、及びこれを含むことを特徴とする皮膚化粧料に関する。尚、本発明者らは、L-アスコルビン酸類を当該W/O分散させた組成物とすることにより、表皮水分の作用による

当該組成物のL-アスコルビン酸類徐放性を確認している。

【0010】

【発明の実施の形態】本発明におけるL-アスコルビン酸及びその誘導体は、コラーゲン合成促進効果を有するものであれば特に限定するものではないが、好ましくは従来から用いられている既知の美白剤であり、中性脂質に不溶で且つ物理的破碎によってレーザー回折型粒度分布測定による平均粒径が $3\mu\text{m}$ 以下の超微粒子化する事ができる性質のものが良い。L-アスコルビン酸類の具体例を次に示すが、これらに限定するものではない。L-アスコルビン酸類の具体例として、L-アスコルビン酸、L-アスコルビン-2-リン酸エステル、L-アスコルビン酸-3-リン酸エステル、L-アスコルビン酸ジリン酸エステル、L-アスコルビン酸トリリン酸エステル、L-アスコルビン酸-2-硫酸エステル、L-アスコルビン酸-3-硫酸エステル、L-アスコルビン-2-スルホン酸エステル及びそれらのナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩、バリウム塩、アンモニウム塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、モノイソプロパノールアミン塩、ジイソプロパノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、トリシクロヘキシルアンモニウム塩等、2-O- α -D-グルコピラノシル-L-アスコルビン酸、5-O- α -D-グルコピラノシル-L-アスコルビン酸、6-O- α -D-グルコピラノシル-L-アスコルビン酸、2-O- β -D-ガラクトピラノシル-L-アスコルビン酸、2, 3-ジ-O- (β -D-グルコピラノシル)-L-アスコルビン酸等のL-アスコルビン酸糖誘導体、アスコルビン酸リンアミド誘導体、アスコルビン酸-ヒドロキシカルボン酸結合体、アスコルビン酸-アルブチン結合体等が挙げられる。物理的破碎方法に関しては、コボールミル等の湿式摩砕機やジェットミル等の乾式破碎機、又は液体窒素を利用する凍結粉碎等の使用が挙げられるが、レーザー回折型粒度分布測定により平均粒径 $3\mu\text{m}$ 以下好ましくは $1\mu\text{m}$ 以下さらに好ましくは $0.5\mu\text{m}$ 以下の超微粒子化ができる性能のものであれば何れを使用しても差し支えない。平均粒径が $3\mu\text{m}$ より大きくなると中性脂質中での分散安定性が低下し、L-アスコルビン酸類の微粒子が沈殿分離する。

【0011】本発明のL-アスコルビン酸類の含有量は特に限定するものではないが、該組成物中1~70重量%である事が好ましく、更に好ましくは15~50重量%である。L-アスコルビン酸類の量が1重量%より少ない場合は、主剤であるL-アスコルビン酸類の量が微量となりコラーゲン合成促進剤としての用を成さない。また、L-アスコルビン酸類の量が70重量%より多い場合には、構造粘度が極度に高まり流動性を失ってしまう為に後の加工特性及び応用範囲を著しく狭める事となる。

る。

【0012】本発明に用いる非イオン界面活性剤は特に限定するものではないが、好ましくは皮膚外用剤として供することのできるグリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン（以下POE-と略す）脂肪酸エステル、POE-グリセリン脂肪酸エステル、POE-ソルビタン脂肪酸エステル、POE-ソルビット脂肪酸エステル、POE-アルキルエーテル、POE-グリセリンアルキルエーテル、POE-アルキルフェニルエーテル、POE-ポリオキシプロピレングリコール、POE-ポリオキシプロピレンアルキルエーテル、POE-ヒマシ油、POE-硬化ヒマシ油、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル等が良く、更に好ましくはHLB4以下の非イオン界面活性剤が良い。非イオン界面活性剤の具体例を次に示すが、これら限定するものではない。非イオン界面活性剤の具体例として、グリセリンモノ脂肪酸エステル、グリセリンジ脂肪酸エステル、有機酸モノグリセリド、ポリグリセリン脂肪酸エステル及びポリグリセリン縮合リシノレイン酸エステル、好ましくはグリセリンモノステアレート、グリセリンモノオレート、グリセリンモノミリステート、グリセリンモノカプリレート、グリセリンジステアレート、グリセリンジオレート、クエン酸グリセリド、リンゴ酸グリセリド、酢酸グリセリド、コハク酸グリセリド、乳酸グリセリド、ジアセチル酒石酸グリセリド、アセチルアミノ酸グリセリド、ピログルタミン酸グリセリド、平均重合度2~10のポリグリセリンと炭素数6~22の脂肪酸エステル及び平均重合度2~10のポリグリセリンと縮合度2~4のポリリシノレイン酸のエステルから選ばれる1種または2種以上の混合物等のグリセリン脂肪酸エステル類、プロピレングリコールモノステアレート、プロピレングリコールモノオレート等のプロピレングリコール脂肪酸エステル類、ソルビタンジステアレート、ソルビタントリステアレート、ソルビタンセスキオレート、ソルビタンジオレート、ソルビタントリオレート等のソルビタン脂肪酸エステル類、モノイソステアリルグリセリルエーテル、モノミリスチルグリセリルエーテル等のグリセリンアルキルエーテル類等が挙げられる。非イオン界面活性剤は中性脂質に対して1~100重量%配合するが、添加量が1重量%未満の場合はL-アスコルビン酸類微粒子結晶を十分に分散させる事が不可能であり、100重量%より多い場合には該組成物を改めて水系に分散させる際、乳化転相により内包するL-アスコルビン酸類微粒子の溶出が生じ易くなり、安定なW/O/W乳化系を構成するに支障を来す。

【0013】本発明に用いる中性脂質は特に限定するものではないが、脂肪酸エステル、多価アルコール脂肪酸エステル、中鎖脂肪酸トリグリセリド及びそれらの水素

添加物等の合成油脂や大豆油、米油、菜種油、綿実油、ゴマ油、サフラワー油、ヒマシ油、オリーブ油、カカオ油、椿油、ヒマワリ油、バーム油、アマ油、シソ油、シア油、サル油、ヤシ油、木口油、ホホバ油、グレープシード油、アボガド油、メドウホーム等の植物油脂類、ミンク油、卵黄油、牛脂、乳脂、豚脂等の動物油脂類の何れでも使用できる。また、スクワラン、スクワレン、流動パラフィン、インパラフィン、シリコーン油等の炭化水素類、鉱物油も本発明に用いる中性脂質に含めて差し支えない。更に、これらに本来含まれているリン脂質、ステロール類、ワックス類及び油溶性ビタミン類等が共存しても一向に差し支えないが、融点が45℃以下の加温域で使用できる油成分が好ましく、更に好ましくは融点が常温以下である。融点が45℃より高い中性脂質を用いるとコラーゲン合成促進剤の調製及び化粧品等への添加時に複数の加熱工程が必要となる為、強度の熱履歴をL-アスコルビン酸類に与える事となり、応用範囲も狭められる事となる。

【0014】本発明の皮膚化粧料には上述の如く調製されるコラーゲン合成促進剤のほか、化粧料一般に用いられる界面活性剤、油脂類、多価アルコール、低級アルコール、増粘剤、紫外線吸収剤・散乱剤、防腐剤、酸化防止剤、キレート剤、pH調整剤、香料、色素、水等を適宜配合することができる。これらの添加成分の具体例を示すと次のとおりである。界面活性剤としてはポリオキシエチレン（以下POEと略す）オクチルドデシルアルコール、POE-2-デシルテトラデシルアルコール等のPOE-分岐アルキルエーテル、POE-オレイルアルコールエーテル、POE-セチルアルコールエーテル等のPOE-アルキルエーテル、ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノイソステアレート、ソルビタンモノラウレート等のソルビタンエステル、POE-ソルビタンモノオレエート、POE-ソルビタンモノイソステアレート、POE-ソルビタンモノラウレート等のPOE-ソルビタンエステル、グリセリンモノオレエート、グリセリンモノステアレート、グリセリンモノミリスチート等のグリセリン脂肪酸エステル、POE-グリセリンモノオレエート、POE-グリセリンモノステアレート、POE-グリセリンモノミリスチート等のPOE-グリセリン脂肪酸エステル、POE-ジヒドロコレステロールエステル、POE-硬化ヒマシ油、POE-硬化ヒマシ油イソステアレート等のPOE-硬化ヒマシ油脂肪酸エステル、POE-オクチルフェニルエーテル等のPOE-アルキルアリールエーテル、モノイソステアリルグリセリルエーテル、モノミリスチルグリセリルエーテル等のグリセリンアルキルエーテル、POE-モノステアリルグリセリルエーテル、POE-モノミリスチルグリセリルエーテル等のPOE-グリセリンアルキルエーテル、ジグリセリルモノステアレート、デカグリセリルデカステアレート、デカグリセリルデカイソステ

アレート、ジグリセリルジイソステアレート等のポリグリセリン脂肪酸エステル等の非イオン界面活性剤、ミリスチン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、ベヘニン酸、イソステアリン酸、オレイン酸等の高級脂肪酸のカリウム、ナトリウム、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、アミノ酸等の塩、エーテルカルボン酸の上記アルカリ塩、N-アシルアミノ酸の塩、N-アシルサルコン酸塩、高級アルキルスルホン酸塩等の陰イオン界面活性剤、アルキルアミン塩、ポリアミン、アミノアルコール脂肪酸有機シリコーン樹脂、アルキル4級アンモニウム塩等の陽イオン界面活性剤またはレシチン、ベタイン誘導体等の両性界面活性剤等。

【0015】油脂類としては、ヒマシ油、オリーブ油、カカオ油、椿油、ヤシ油、木口油、ホホバ油、グレープシード油、アボガド油等の植物油脂類、ミンク油、卵黄油等の動物油脂類、ミツロウ、鯨ロウ、ラノリン、カルナウバロウ、キャンデリラロウ等のロウ類、流動パラフィン、スクワレン、マイクロクリスタリンワックス、セレスチンワックス、パラフィンワックス、ワセリン等の炭化水素類、ラウリン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、イソステアリン酸、ベヘニン酸等の天然及び合成脂肪酸類、セタノール、ステアリルアルコール、ヘキシルデカノール、オクチルデカノール、ラウリルアルコール等の天然及び高級アルコール類、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデシル、オレイン酸オクチルドデシル、コレステロールオレート等のエステル類。多価アルコールとしてはエチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、1,4-ブチレングリコール、ジプロピレングリコール、グリセリン、ジグリセリン、トリグリセリン、テトラグリセリン等のポリグリセリン、グルコース、マルトース、マルチトース、ショ糖、フルクトース、キシリトース、ソルビトール、マルトリオース、スレイトール、エリスリトール等。増粘剤としては、アルギン酸ナトリウム、キサンタンガム、珪酸アルミニウム、マルメロ種子抽出物、トラガントガム、デンプン、コラーゲン、ヒアルロン酸ナトリウム等の天然高分子物質、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、可溶性デンプン、カチオン化セルロース等の半合成高分子物質、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール等の合成高分子物質等。

【0016】紫外線吸収剤としては、パラアミノ安息香酸、パラメトキシケイ皮酸イソプロピル、ブチルメトキシベンゾイルメタン、グリセリルモノ-2-エチルヘキサノイル-ジ-パラメトキシベンゾフェノン、ジガロイルトリオレエート、2-2'-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、エチル-4-ビスヒドロキシプロピルアミノベンゾエート、2-エチルヘキシル-2'-シアノ-3,3'-ジフェニルアクリレート、パラメトキシ

シケイ皮酸エチルヘキシル、サリチル酸-2-エチルヘキシル、グリセリルパラアミノベンゾエート、サリチル酸ホモメチル、オルトアミノ安息香酸メチル、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、アミルーパラジメチルアミノベンゾエート、2-フェニルベンゾイミダゾール-5-スルホン酸、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸等。防腐剤としては、安息香酸塩、サリチル酸塩、ソルビン酸塩、デヒドロ酢酸塩、パラオキシ安息香酸エステル、2, 4, 4'-トリクロロ-2'-ヒドロキシジフェニルエーテル、3, 4, 4'-トリクロロカルバニリド、塩化ベンザルコニウム、ヒノキチオール、レゾルシン、エタノール等。酸化防止剤としては、トコフェロール、アスコルビン酸、ブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキシトルエン、ノルジヒドログアヤレチン酸、没食子酸プロピル等。キレート剤としては、エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等。これらの添加成分の中には、本発明の必須成分の安定性または経皮吸収性を高めることにより、本発明の皮膚化粧料の有効性をより向上させる働きをもつものもある。

【0017】更に、本発明皮膚化粧料のシワ抑制効果を高める物質として、その他の既知のコラーゲン合成促進作用、コラーゲナーゼ活性阻害作用、コラーゲン架橋・不溶化抑制作用、不溶性コラーゲンの分解促進作用、ヒアルロン酸等ムコ多糖合成促進作用、ヒアルロニダーゼ活性阻害作用、ヒアルロン酸等ムコ多糖断片化抑制作用、エラスチン合成促進作用、エラスターゼ活性阻害作用、及びメイラード反応阻害作用等を有する物質、コラーゲン代謝賦活剤、L-アスコルビン酸取り込み促進剤、真皮線維芽細胞賦活剤・増殖促進剤等、以上のような直接的あるいは間接的にコラーゲン、ヒアルロン酸及びエラスチンの新生あるいは代謝回転を速める作用を有する物質を組み合わせることも可能である。即ち、コラーゲン合成促進作用を有するエストラジオール、テストステロン、形質転換成長因子(TGF)- β 、ビタミンA類、ベツリン酸、アジ酸、アジアチコシド、 α -ヒドロキシ酸及びその塩、安息香酸アミド化合物、セリシン分解物、卵殻膜分解物、胎盤抽出物、乳清分画物、霊芝抽出物、米タンパク分解物、米糠分解物、杜仲葉抽出物、及びその他の既知のコラーゲン合成促進作用を有する物質、コラーゲン架橋抑制作用を有するロズマリン酸、シソ科植物抽出物、ビャクレン抽出物、ビタミンB₆及びその誘導体、及びその他の既知のコラーゲン架橋・不溶化抑制作用を有する物質、不溶性コラーゲンの分解促進作用を有する絹加水分解物及びそのエステル誘導体、及びその他の既知のコラーゲンの分解促進作用を有する物質、コラーゲナーゼ阻害活性作用を有するコラーゲナーゼインヒビター、動物軟骨抽出物、ヨモギ属植物抽出物等種々の植物抽出物、及びその他の既知のコラーゲナーゼ活性阻害作用を有する物質、ヒアルロン酸等ムコ多糖合

成促進作用を有するゲニステイン、ダイゼイン、ミロエストール等植物エストロゲンと言われるイソフラボノイド系化合物、ラベンダー抽出物、酵母エキス、インシュリン様成長因子-1、上皮細胞成長因子、インターロイキン-1、フォルボールエステル、及びその他の既知のヒアルロン酸等ムコ多糖合成促進作用を有する物質、ヒアルロニダーゼ活性阻害作用を有するコンドロイチン硫酸及びその塩、カルダノール誘導体、及びその他の既知のヒアルロニダーゼ活性阻害作用を有する物質、ヒアルロン酸等ムコ多糖断片化抑制作用又は分解阻害作用を有するビタミンE、グルタチオン、グルタチオンペルオキシダーゼ、スーパーオキシドディスムターゼ、クエルセチン誘導体、尿酸、トランスフェリン、セルロブラスミン、アスタキサンチン、ケイヒ、ゴカヒ、ドクダミ、チョウジ等の生薬抽出液、及びその他の既知のヒアルロン酸等ムコ多糖断片化抑制作用又は分解阻害作用を有する物質、エラスチン合成促進作用を有するエリソルビン酸及びその誘導体、緑茶抽出物、及びその他の既知のエラスチン合成促進作用を有する物質、真皮線維芽細胞賦活作用を有するアデノシン三リン酸、アデノシン一リン酸等のアデニル誘導体及びそれらの塩、グリコール酸、乳酸、サリチル酸等の α -ヒドロキシ酸及びそれらの誘導体、リボ核酸等の核酸関連物質、上皮細胞成長因子、線維芽細胞成長因子、及びその他の既知の真皮線維芽細胞賦活作用を有する物質などを組み合わせることが可能であり、これによりシワ形成抑制及びシワ減少の相乗効果を付与することもできる。また、本発明皮膚化粧料の剤型も任意であり、更に可溶系、乳化系、粉末分散系等何れでもよく、用途も化粧水、乳液、クリーム、パック等の基礎化粧料はもちろんファンデーション等のメークアップ化粧料やアイライナー、入浴用化粧品など幅広く利用できる。

【0018】以下に本発明のコラーゲン合成促進剤及び皮膚化粧料を実施例及び試験例によって説明するが、その内容に制限されるものではない。

【0019】

【実施例】実施例1

構成脂肪酸の炭素数が8及び10(C₈:C₁₀=3:1)である中鎖脂肪酸トリグリセリド50重量部(融点-11℃、太陽化学株式会社製)、ポリグリセリン縮合リシノレイン酸エステル10重量部(サンソフト818H;HLB1、太陽化学株式会社製)を混合し、L-アスコルビン酸結晶40重量部(平均粒子径約100 μ m、日本ロシュ株式会社製)を加えた油性懸濁液を調製し、これをコボールミル(神鋼バンテック株式会社製)に掛け、レーザー回折型粒度分布測定によりL-アスコルビン酸の平均粒子径が0.4 μ mとなったW/O分散組成物であるコラーゲン合成促進剤を得た。

【0020】実施例2

菜種白絞油70重量部(融点12℃)、ポリグリセリン

縮合リシノレイン酸エステル5重量部（サンソフト818H；HLB1，太陽化学株式会社製）及びポリグリセリンステアリン酸エステル5重量部（サンファットPS-68；HLB3.5，太陽化学株式会社製）を混合し、L-アスコルビン酸モノリン酸マグネシウム塩結晶20重量部（平均粒子径約100 μ m、武田薬品工業株式会社製）を加えた油性懸濁液を調製し、これをコボールミル（神鋼パンテック株式会社製）に掛け、レーザー回折型粒度分布測定によりL-アスコルビン酸モノリン酸マグネシウム塩結晶の平均粒子径が0.35 μ mとなったW/O分散組成物であるコラーゲン合成促進剤を得た。

【0021】実施例3

構成脂肪酸の炭素数が8及び10（C₈：C₁₀=3：1）である中鎖脂肪酸トリグリセリド50重量部（融点-11℃，太陽化学株式会社製）、ポリグリセリン縮合リシノレイン酸エステル5重量部（サンソフト818SX；HLB0.5，太陽化学株式会社製）、クエン酸モノグリセリド5重量部（サンソフト623M；HLB4，太陽化学株式会社製）を混合し、L-アスコルビン酸結晶40重量部（平均粒子径約100 μ m、日本ロシユ株式会社製）を加えた油性懸濁液を調製し、これをコボールミル（神鋼パンテック株式会社製）に掛け、レーザー回折型粒度分布測定によりL-アスコルビン酸の平均粒子径が0.4 μ mとなったW/O分散組成物であるコラーゲン合成促進剤を得た。

【0022】試験例1．L-アスコルビン酸の安定性試験

構成脂肪酸の炭素数が8及び10（C₈：C₁₀=3：1）である中鎖脂肪酸トリグリセリド50重量部（融点-11℃，太陽化学株式会社製）、ポリグリセリン縮合リシノレイン酸エステル10重量部（サンソフト818H；HLB1，太陽化学株式会社製）を混合し、10%

L-アスコルビン酸水溶液40重量部（pH2.0）を加えながらホモミキサー（特殊機化工業株式会社製）にて高速攪拌を行い、レーザー回折型粒度分布測定により内部水相の平均粒子径が0.4 μ mとなったW/O乳化液を調製した。これを対照として実施例1のW/O分散組成物であるコラーゲン合成促進剤中におけるL-アスコルビン酸の酸化安定性を比較した。

【0023】両者各200gをそれぞれ耐圧ビンに封じて121℃、30分間の加熱殺菌を行い、放冷後に20gを分取し、2%メタリン酸水溶液200mlとn-ヘキサン200mlを加えて室温下に振盪抽出を実施し、得られた水層部分を回収して0.45 μ mのメンブレンフィルターにて濾過して試験液とし、アミド結合型逆相カラム（アミド80、東ソー株式会社製）を設置したHPLCによりL-アスコルビン酸量を測定した。溶出溶媒はアセトニトリル/2.5mMリン酸カリウム溶液（50/50）を用い、検出は254nmの吸光度により測定した。その後、両者を50℃で3ヶ月間保存し、1ヶ月毎に上記と同様の測定を行うと共に乳化状態を観察した。

【0024】L-アスコルビン酸は水存在下で2位及び3位のエノール基より水素原子を容易に失い、ケト型異性体であるデヒドロアスコルビン酸となり、更に酸化が進むと2，3-ジケトグルコン酸をへてシュウ酸等に分解する。これらの化合物中L-アスコルビン酸のみが254nmの波長に特異的な吸収を呈する性質があるため、これを指標としてL-アスコルビン酸の残存率を求め、L-アスコルビン酸としての安定性を比較した。

【0025】その結果、表1に示すように実施例1のコラーゲン合成促進剤においてはL-アスコルビン酸の減衰が殆ど生じず、優れた安定化性を示した。

【0026】

【表1】

L-アスコルビン酸の安定性比較

項 目	L-アスコルビン酸残存率（%）				乳化 状態
	殺菌直後	1ヶ月 保存	2ヶ月 保存	3ヶ月 保存	
実施例1	99.5	97.2	95.0	95.0	安定
試験例1 (対照)	70.5	61.3	52.2	48.1	2週間で 分離

【0027】試験例2. L-アスコルビン酸の安定性試験 (W/O/W乳化時)

構成脂肪酸の炭素数が8及び10 ($C_8 : C_{10} = 3 : 1$)である中鎖脂肪酸トリグリセリド50重量部 (融点 -11°C , 太陽化学株式会社製)、ポリグリセリン縮合リシノレイン酸エステル10重量部 (サンソフト818H; HLB1, 太陽化学株式会社製)を混合し、10% L-アスコルビン酸水溶液40重量部 ($\text{pH} 2.0$)を加えながらホモミキサー (特殊機化工業株式会社製)にて高速撹拌を行い、レーザー回折型粒度分布測定により内部水相の平均粒子径が $0.4\mu\text{m}$ となったW/O乳化液を調製した。これをショ糖脂肪酸エステル5重量部 (リョートーシュガーエステルS-1670, 三菱化学株式会社製)を溶解させた水1000重量部中に加えて撹拌してW/O/W乳化液を調製した。

【0028】同様に実施例3のW/O分散組成物もショ糖脂肪酸エステル5重量部 (リョートーシュガーエステルS-1670, 三菱化学株式会社製)を溶解させた水1000重量部中に加えて撹拌してW/O/W乳化液を

調製し、両者各200gをそれぞれ耐圧ビンに封じて 121°C 、15分間の加熱殺菌を行い、放冷後に50gを分取し、2%メタリン酸水溶液200mlとn-ヘキサン200mlを加えて室温下に振盪抽出を実施し、得られた水層部分を回収して $0.45\mu\text{m}$ のメンブレンフィルターにて濾過して試験液とし、アミド結合型逆相カラム (アミド80, 東ソー株式会社製)を設置したHPLCによりL-アスコルビン酸量を測定した。溶出溶媒はアセトニトリル/2.5mMリン酸カリウム溶液 (50/50)を用い、検出は254nmの吸光度により測定した。その後、両者を 40°C で3週間保存し、1週間毎に上記と同様の測定を行うと共に乳化状態を観察した。

【0029】その結果、表2に示すように実施例3のW/O分散組成物であるコラーゲン合成促進剤は、W/O/W型の不安定な乳化条件下においてもL-アスコルビン酸の減衰が殆ど生じず、優れた安定化性を示した。

【0030】

【表2】

L-アスコルビン酸の安定性比較 (W/O/W乳化時)

項 目	L-アスコルビン酸残存率 (%)				乳化 状態
	殺菌直後	1週間 保存	2週間 保存	3週間 保存	
実施例3	97.0	95.0	94.3	94.1	安定
試験例2 (対照)	51.2	45.0	38.7	30.2	2週間で 分離

【0031】試験例3. L-アスコルビン酸の安定性試験 (化粧水への添加)

実施例3のコラーゲン合成促進剤3重量部を市販の化粧水100重量部に添加して撹拌混合し、 1200mg/g のL-アスコルビン酸含有化粧水を調製した。対照としてL-アスコルビン酸1.2重量部を同様の化粧水100重量部に添加溶解した化粧水を調製して、両者におけるL-アスコルビン酸の残存率について比較した。

【0032】L-アスコルビン酸残存率を試験例2の測定法に準拠して分析したところ、対照品では残存率が28.7%であったに対し、実施例3のコラーゲン合成

促進剤を添加したものの残存率は94.5%であり、水系の化粧品中における本発明の効果を十分に確認できた。

【0033】試験例4. 培養線維芽細胞のコラーゲン合成促進能試験 (S. B. Russel (Biochemistry, 10, 988, 1971) 及びB. Peterkofsky (J. Cell. Physiol., 97, 221, 1978) らの方法)

実施例1のコラーゲン合成促進剤1gにヘキサンを添加し、遠心分離により得られた沈殿物に対し、更にヘキサンでの洗浄を繰り返した後、当該沈殿物を冷蔵庫内暗所

で真空乾燥し、ヘキサンを完全に除去した。得られた乾燥物を200mlの水に溶解した後、濾過滅菌し本試験の試料Aとした。また、実施例1のコラーゲン合成促進剤を40℃6ヶ月間保存しておいたものについても同様の操作をし、試料Bとした。次に継代培養してきたWI-38細胞（ヒト胎児肺正常2倍体細胞）に、MEM培地（0.5%牛胎児血清含有）の低血清培養条件下で前記試料の水溶液を添加後、5%CO₂ + 95%Airにて37℃、4日間培養し、培地5ml中に³H-プロリン（200μCi/ml）を50μl添加して、5%CO₂ + 95%Airにて37℃、6時間培養した。な

試料A : 0.5%
試料B : 0.5%

【0035】その結果を表3に示すが、コラーゲン合成促進剤調製後、40℃、6ヶ月の虐待条件下における保存条件においてもコラーゲン合成促進活性が失われることはなかった。この結果は、本発明コラーゲン合成促進剤に内包されるL-アスコルビン酸類の保存安定性が長

お、試料無添加区を対照とした。その後培養上清を取り除き、細胞画分にコラーゲナーゼタイプⅢ（Worthington社製）5units/mlを37℃、18時間作用させ、トリクロロ酢酸溶液で除蛋白を行い、その可溶画分をハイオニックフローと混合し放射線量を測定した。なお、コラーゲン合成促進能の評価では、試料を培養細胞に直接添加することを考慮して、中性脂質、非イオン界面活性剤を溶媒で除去し、かつ低温下減圧乾燥で溶媒を除去したが、これによって本発明のコラーゲン合成促進剤を制限するものではない。

【0034】前記試料の培地への添加量を下記する。

添加量（V/V培養液%）

期間にわたり極めて良いことによるものであることは明らかである。

【0036】

【表3】

試料	コラーゲン量 (dpm/10 ² cells) *
対照	1.89 ± 0.10
A	5.71 ± 0.24 **
B	5.58 ± 0.13 **

* : 細胞当たりのコラーゲン量

** : 対照との間に信頼度99%で有意差あり (n = 4)

【0037】試験例5. パッチテスト

年齢21～55歳の男性16名、女性14名、計30名からなる被検者の上腕屈側部に、クローズドパッチテストを実施した。試料として実施例1～3のコラーゲン合成促進剤を用いた。

【0038】判定の基準 ー：全く無反応、±：軽微な紅斑、+：明らかな紅斑、++：紅斑及び腫脹、丘疹

【0039】その結果、各試料とも全被検者において、ー（全く無反応）であり、刺激反応及びアレルギー反応を惹起する可能性は非常に少なく、本発明のコラーゲン合成促進剤の安全性が高く、皮膚化粧品に配合し得るも

のであることは明らかとなった。

【0040】試験例6. パネルテスト1

小皺の悩みを有する30～45歳（平均年齢40.2歳）の女性50名を対象にして、半分の25名には後述の本発明皮膚化粧品である実施例6の乳液を、残りの半分には実施例5より実施例2のコラーゲン合成促進剤を除いた処方クリーム（対照皮膚化粧品）を1日2回（朝、夕）連続3ヶ月間顔面に塗布させ、使用せしめた結果の官能評価を表4に示した。

【0041】

【表4】

試料	評価	皺 (人)	きめ (人)	しっとり (人)
本発明 皮膚化粧品	有効	10	11	9
	やや有効	10	13	12
	無効	5	1	4
対照 皮膚化粧品	有効	0	0	0
	やや有効	2	5	11
	無効	23	20	14

【0042】表4より明らかなように、実施例6の本発明皮膚化粧品では、しわ、きめ、しっとり感において高い有効性を示した。この効果は本発明皮膚化粧品に含まれる本発明コラーゲン合成促進剤によるものであることは明らかである。

【0043】試験例7. パネルテスト2

小皺の悩みを有する28～45歳の女性50名を対象として、長期保存した本発明皮膚化粧品についてパネルテストを行った。女性50名のうち半分の25名には後述の本発明皮膚化粧品を、残りの半分には対照皮膚化粧品

を、1日2回(朝、夕)連続3ヶ月間顔面に塗布した。本発明皮膚化粧品には、実施例5のクリームを調製し、対照皮膚化粧品には実施例5より実施例1のコラーゲン合成促進剤をのぞき、代わりに40%L-アスコルビン酸水溶液を用いた処方により実施例5のクリームと同濃度のL-アスコルビン酸を含有するクリームを調製し、各化粧品をそれぞれ調製後、40℃6ヶ月間保存しておいたものを使用した。官能評価の結果を表5に示す。

【0044】

【表5】

試料	評価	皺 (人)	きめ (人)	しっとり (人)
本発明 皮膚化粧品	有効	8	12	8
	やや有効	12	11	14
	無効	5	2	3
対照 皮膚化粧品	有効	0	0	0
	やや有効	1	4	5
	無効	24	21	20

【0045】表5より明らかなように、本発明コラーゲン合成促進剤を添加した本発明皮膚化粧品の方が肌のしわを防止し、きめ細やかなしっとりした皮膚することが認められた。この効果は本発明皮膚化粧品に含まれる本発明コラーゲン合成促進剤によるものであることは明

らかであり、皮膚化粧品調製後も、長期間にわたり内包されるL-アスコルビン酸類の保存安定性が極めて良いことが確認された。

【0046】

実施例4

〈化粧水〉

グリセリン

5部

プロピレングリコール

4部

オレイルアルコール

0.1部

ポリオキシエチレンソルビタンモノラウリン酸エステル

1.5部

ポリオキシエチレンラウリルエーテル

0.5部

エタノール

10部

実施例1のコラーゲン合成促進剤

10部

香料, 染料, 防腐剤, 紫外線吸収剤 適量
精製水 68.9部

【0047】

実施例5
〈クリーム〉
ステアリルアルコール 7部
ステアリン酸 2部
還元ラノリン 5部
スクワラン 6部
オクチドデカノール 3部
ポリオキシエチレンセチルエーテル 2部
親油型モノステアリン酸グリセリン 5部
プロピレングリコール 5部
実施例1のコラーゲン合成促進剤 10部
香料, 防腐剤, 酸化防止剤 適量
精製水 55部

【0048】

実施例6
〈乳液〉
ステアリン酸 0.2部
セタノール 1.5部
ワセリン 3部
ラノリンアルコール 2部
流動パラフィン 10部
ポリオキシエチレンモノオレイン酸エステル 2部
グリセリン 3部
プロピレングリコール 5部
トリエタノールアミン 1部
実施例2のコラーゲン合成促進剤 15部
香料, 防腐剤, 酸化防止剤 適量
精製水 57.3部

【0049】

実施例7
〈パック〉
ポリビニルアルコール 15部
カルボキシメチルセルロースナトリウム 5部
プロピレングリコール 3部
エタノール 10部
実施例3のコラーゲン合成促進剤 5部
香料, 防腐剤, 酸化剤 適量
精製水 62部

【0050】

【発明の効果】本発明のコラーゲン合成促進剤は、そのままだけ不安定な種々のL-アスコルビン酸類が極めて安定化されたものであり、化粧水等の水系化粧品中に分散させた場合においても、乳化転相により内包するL-アスコルビン酸類が溶出する事なく、安定なW/O/W乳化系を構成する事を特徴とするものである。また、皮膚に塗布した場合、安定したコラーゲン合成促進効果を発揮するものであり、また安全性も高いため臨床上の応

用が期待される。更に、これらコラーゲン合成促進剤を含有することを特徴とする皮膚化粧料は、当該コラーゲン合成促進剤によって安定化されたL-アスコルビン酸類が、長期間その生理機能に由来するコラーゲン合成促進効果を持続させるものである。従って、本発明は従来には無い極めて安定なコラーゲン合成促進剤を簡便に供給することを可能とするものであり産業上の意義は非常に大きい。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	(参考)
A 6 1 P 17/00		A 6 1 K 31/00	6 1 7
43/00			6 4 3 D
A 6 1 K 31/375		31/375	

Fターム(参考) 4C083 AC012 AC022 AC072 AC092
 AC102 AC122 AC182 AC352
 AC402 AC422 AC442 AC542
 AC902 AD112 AD272 AD512
 AD641 AD642 BB04 BB11
 CC04 CC05 CC07 DD31 EE01
 EE12 EE50
 4C086 AA01 AA02 BA18 MA17 MA22
 MA28 MA63 NA14 ZA89 ZB21